

研究遍歴



若 者

小 野 田 晃*

Research Journey

Key Words : Bioinorganic chemistry, Biominerals, Nanobiomaterials, Epigenetics, Hemoproteins

筆者は、2008年4月より大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻の林高史教授の下、研究と教育に取り組んでいる。研究室では応用生物無機化学をめざして、金属タンパク質を軸に人工生体触媒の創製やナノバイオ材料の創製に関する研究を行っている。私は学生時代から数えると5つの研究室を経て、現在で6つめになる。主に生物無機化学の畑を歩いてきたが、これまでに関わってきた研究のキーワードをあげてみると、金属タンパク質、水素結合、カルシウム錯体、バイオミネラル、亜鉛フィンガー、量子ドット、DNA折り紙、人工転写因子、実験室分子進化、DNAメチル化、ヘムタンパク質、とあまり脈絡のない研究遍歴である。

学部時代から生体高分子に興味を持っていた私は、本学理学研究科高分子科学専攻の中村晃先生（現・名誉教授）の研究室で研究生活のスタートを切った。上山憲一先生（現・名誉教授）の指導の下、金属タンパク質活性部位の中心金属に配位する原子への水素結合が、反応性や安定性に及ぼす機能について研究をおこなった。当時、研究室では、タンパク質活性部位の配位子として機能するチオラート、フェノラートなどの配位原子への水素結合を系統的かつ徹底的に解明していくという路線で研究が進められていた。私は、その中でリン酸基への水素結合をテーマに、カルシウム錯体の合成と機能解析をおこない、

幸い学位取得までに、興味深い構造の錯体を単離できただけでなく、リン酸基への水素結合の機能を明らかにすることができた。金属タンパク質の反応性の制御と複雑な機能の解明に向かって、錯体化学の緻密な手法を用いて一步一步進めていくという研究スタイルを通して研究者としての基礎をたたき込んで頂いたことに常々感謝している。

生体内に含まれるリン酸とカルシウムといえば、骨である。このように生体に含まれる無機の鉱物を、バイオミネラルと呼び、この他にも貝や真珠層に含まれる炭酸カルシウム、磁性細菌やほ乳類の脳にも含まれる酸化鉄などが挙げられ、驚く程に多種多様である。バイオミネラルは、ナノレベル、メソスコピックなサイズで極めて精緻な構造をもっているだけでなく、構造も非常に強固である場合が多い。「水素結合による金属と配位子の強い結合」という研究室で見つかった原理が、バイオミネラルにおいても重要であろうという上山先生の着眼点から、研究室ではバイオミネラルの研究が開始されていた。海洋生物の中には特に多彩なバイオミネラルを持つものがたくさんある。スキューバダイビングを少しかじっていた私はこのバイオミネラルという研究対象に一気に引き込まれてしまった。

錯体合成の研究室の基本技術は、有機合成、錯体合成、と核磁気共鳴（NMR）をはじめとする測定手法である。ところが、対象がバイオミネラルや、bio-inspiredを指向した高分子と無機物の複合体材料となれば、同じ手法が使えない。これまで使っていた溶液NMRが固体NMRになる。例えば、真珠の表面にある真珠層をペンチで割り、砕いてサンプルをつくり、測定することになる。また、無機結晶部分のナノレベルの詳細な構造を観察するためには、SEM、TEMなどの電子顕微鏡を使って観察する必要がある。この時の経験で、固体材料を観察する手



* Akira ONODA

1975年1月生

大阪大学大学院理学研究科卒

現在、大阪大学大学院工学研究科 グロ

ーバル若手研究者フロンティア研究拠点

・応用化学専攻 助教 博士（理学）

生体機能関連化学、生物無機化学、ナノ

バイオテクノロジー

TEL : 06-6879-7929

FAX : 06-6879-7930

E-mail : onoda@chem.eng.osaka-u.ac.jp

法を一変に身近なものにすることができたことは、その後、合成化学だけでなく、ナノ材料と接点が多くなった私にとって大変幸いであった。この他にも、さらに詳しくバイオミネラルの炭酸カルシウムのサンプルを集めるために、山本仁先生（現・安全衛生管理部教授）の指導の下、アコヤガイとザリガニの飼育まで始まった。生物の飼育というのは、非常にセンスが必要で、良いサンプルを得るには非常に難しいことを実感した（最近、自宅にザリガニがおり、脱皮している姿を見つけるとバイオミネラル魂がくすぐられる。）。この間にスタッフの先生方から学んだ事の一つは、サイエンスに分野はない、ということである。一度狙いが定まれば、新しい分野であれ躊躇なく踏み出していく研究者の心構えをもつことができた。

2003年からは、東京理科大学理学部の山村剛士教授の下でスタッフとして研究を開始した。山村先生は生物無機化学がメインフィールドであるが、その事に囚われずに、ナノサイズのタンパク質材料の創製に向けて研究を始動された折であった。取り組んだ対象が、DNAを人工的に設計したナノ構造体（DNA折り紙）である。このDNAの構造体を、配列情報をもった基盤ととらえて、DNAの塩基対を選択的に認識して結合できるタンパク質ユニットを使って、機能性の分子を並べるといった計画であった。そこで、着目したのが亜鉛フィンガータンパク質である。このタンパク質は、各ドメインが約30アミノ酸残基程度の小さなタンパク質であり、一つのドメインが3つの塩基と選択的に結合することができ、このドメインがモジュール状につながることによって、非常に長い塩基配列のある特定部位に対して結合することができる。人工転写因子への応用が可能なタンパク質として興味を持たれていたが、我々はナノ材料の素材として使用した。機能性分子としては、量子素子としても期待されている金属ナノ粒子を選び、これに結合するタンパク質モチーフを融合することで、2次元のDNA基板状に目的のナノ粒子を自在に配列することが可能だ。実際に、ナノ粒子の4つ組の配置を作製することに成功した。この

研究を通して、自然のナノバイオ構造体から、人工的な構造体へと関心が広がった。

2007年4月からの1年間、スクリプス研究所（米国・カリフォルニア）のCarlos F. Barbas, III 教授の研究室への留学の機会を得た。留学先では生命科学と融合したプロジェクトに取り組みたいと考えて、化学のバックグラウンドでありながら、亜鉛フィンガーをはじめ、抗体触媒、ファージディスプレイに代表される幅広い研究を展開するBarbas研を選んだ。生命科学の本質と医薬応用を意識して、研究を進めるスタンスからは学ぶことが多かった。そのBarbas研では、ジンクフィンガーとDNAメチル化酵素のフュージョンタンパク質を使って、DNA二重鎖の核酸塩基に選択的なメチル化を行う研究に取り組んだ。DNAのメチル化は、遺伝子発現を制御する重要な要素で、近年、エピジェネティクスとして非常に関心が持たれているターゲットであり、そのメチル化パターンを制御する技術を開発するのは非常に挑戦的である。私は、研究室で開発されたスプリットDNAメチル化酵素と亜鉛フィンガーを使った融合タンパク質系を、実験室進化法によって高活性にして、ほ乳類細胞への応用を目指して実験を行った。分子生物学の手法を使って、これまでの専門と全く違うエピジェネティクス領域の最先端の研究に没頭でき、非常に充実した1年間の留学生活をおくることができた。この経験をいつかは是非活かしたいと楽しみにしている。

現在、林研究室では研究対象が広範囲になってきており、バイオセンサー、バイオデバイス、光電変換、有機金属触媒、水素発生、と次々と新しいキーワードが浮かび上がりつつある。まだ、研究者としては若者である。さらに面白い研究遍歴を重ねて研鑽を積む中で、未開拓の領域に繋がる道を探していきたいと考えている。

謝辞

本稿執筆の機会を与えていただきました大阪大学工学研究の三浦雅博教授ならびに「生産と技術」の関係者の方々に感謝申し上げます。